

Recherches sur les Variations
de la
Cholinesterase Sérique
chez les Tuberculeux Pulmonaires

THÈSE

présentée et publiquement soutenue
devant la Faculté de Pharmacie de Montpellier
le 13 mai 1947

PAR

Jean-Claude-Zalo ZISSMAN

INTERNE DES HÔPITAUX

CROIX DE GUERRE

né le 3 décembre 1914 à Galati (Roumanie)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ

Mention : PHARMACIE

Examinateurs
de la thèse

MM. GIROUX, professeur, *président*.

CASTEL, professeur

CRISTOL, professeur

Assesseurs.

MONTPELLIER

IMPRIMERIE J. RAMADE ET FILS

36, Cité Industrielle, 36

1947

ZISSMAN (Zalo)

Recherches sur les variations de la cholinestérase sérique chez les tuberculeux pulmonaires. — *Montpellier, Imprimerie J. Ramade et Fils*, 1947, in-8°, 55 pages.

(Thèse pharmacie, Montpellier, 1947, n° 316.)

ZISSMAN (Zalo)

Recherches sur les variations de la cholinestérase sérique chez les tuberculeux pulmonaires. — *Montpellier, Imprimerie J. Ramade et Fils*, 1947, in-8°, 55 pages.

(Thèse pharmacie, Montpellier, 1947, n° 316.)

ZISSMAN (Zalo)

Recherches sur les variations de la cholinestérase sérique chez les tuberculeux pulmonaires. — *Montpellier, Imprimerie J. Ramade et Fils*, 1947, in-8°, 55 pages.

(Thèse pharmacie, Montpellier, 1947, n° 316.)

ZISSMAN (Zalo)

Recherches sur les variations de la cholinestérase sérique chez les tuberculeux pulmonaires. — *Montpellier, Imprimerie J. Ramade et Fils*, 1947, in-8°, 55 pages.

(Thèse pharmacie, Montpellier, 1947, n° 316.)

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER
FACULTÉ DE PHARMACIE

N° 316

TRAVAIL DU LABORATOIRE DE CHIMIE BIOLOGIQUE
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MONTPELLIER
(Professeur P. CRISTOL)

Recherches sur les Variations
de la
Cholinestérase Sérique
chez les Tuberculeux Pulmonaires

THÈSE

présentée et publiquement soutenue
devant la Faculté de Pharmacie de Montpellier
le 13 mai 1947

PAR

Jean-Claude-Zalo ZISSMAN

INTERNE DES HÔPITAUX

CROIX DE GUERRE

né le 3 décembre 1914 à Galati (Roumanie)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

<i>Examineurs de la thèse</i>	{	MM. GIROUX, professeur, <i>président</i> .	{	<i>Assesseurs.</i>
		CASTEL, professeur		
		CRISTOL, professeur		

MONTPELLIER

IMPRIMERIE J. RAMADE ET FILS
36, Cité Industrielle, 36

1947

ERRATA

Ligne 13: R. GRANGER, chimie biologique

Lire: R. GRANGER, chimie organique pharmaceutique

Ligne 16, *lire:* «Doyens Honoraires»

Ligne 25, *ajouter:* P. MONNIER, Professeur, chargé des fonctions. Sciences physico-chimiques.

ntpellier

ADMINISTRATION

MM.

E. CANALS (I. P. ☉)	<i>Doyen.</i>
P. JAULMES (I. P. ☉)	<i>Assesseur.</i>
TOURRETTE (I. P. ☉)	<i>Secrétaire.</i>

PROFESSEURS

MM.

C. HOLLANDE (I. P. ☉) ...	<i>Zoologie et microbiologie.</i>
E. CANALS (I. P. ☉)	<i>Physique.</i>
P. JAULMES (I. P. ☉)	<i>Analyse et toxicologie.</i>
R. DOLIQUE (I. P. ☉)	<i>Chimie minérale et pharmacie industr.</i>
J. GIROUX	<i>Pharm. galénique et pharmacodynamie.</i>
R. GRANGER	<i>Chimie biologique.</i>
P. CASTEL (A. ☉)	<i>Pharmacie chimique.</i>
J. SUSPLUGAS (A. ☉)	<i>Botanique et matière médicale.</i>

DOYEN HONORAIRE

M. G. MASSOL (*, I. P. ☉ ☿)
A. ASTRUC (O. *, I. P. ☉)

PROFESSEURS HONORAIRES

MM.

M. MOUSSERON (A. ☉), professeur à la Faculté des Sciences.
A. FAUCON (O. *, I. P., C.)

MAITRE DE CONFERENCES

C. BESSIERE	<i>Sciences naturelles.</i>
-------------------	-----------------------------

CHARGES DE COURS COMPLEMENTAIRES

MM.

E. CANALS (I. P. ☉)	<i>Hydrologie.</i>
P. JAULMES (I. P. ☉)	<i>Toxicologie.</i>
R. DOLIQUE (I. P. ☉)	<i>Pharmacie industrielle.</i>
J. GIROUX	<i>Physiologie.</i>
J. SUSPLUGAS (A. ☉)	<i>Botanique, Cryptogamie.</i>
P. MONNIER (A. ☉)	<i>Chimie Biologique.</i>
L. ASTRUC	<i>Législation pharmaceutique.</i>
C. BESSIERE, Maître de Conf	<i>Zoologie.</i>

CHEFS DE TRAVAUX PRATIQUES

MM.

L. FARRE (I. P. ☉)	<i>Chimie et Pharmacie.</i>
R. MARIGNAN	<i>Physique.</i>
M. LALAURIE	<i>Histoire naturelle.</i>

NOTA. — La Faculté de Pharmacie n'accepte la responsabilité d'aucune opinions émises par les candidats dans les thèses ou synthèses qui sont présentées.



A LA MÉMOIRE DE MES PARENTS

A MON FRÈRE ET A MA BELLE-SŒUR

*Qui m'ont toujours entouré d'une
affection paternelle.*

A MA FIANCÉE

Gage de mon profond amour.

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. CRISTOL

Professeur de Chimie Biologique Médicale et Toxicologie
à la Faculté de Médecine

*Dont je n'oublierai jamais l'accueil
émouvant dans des circonstances
douloureuses et qui, depuis, m'a en
toutes circonstances entouré de sa
haute compétence et de son affec-
tueuse sollicitude.*

A MON PRESIDENT DE THESE
MONSIEUR LE PROFESSEUR GIROUX

Professeur de Pharmacie galénique et pharmacodynamie
à la Faculté de Pharmacie

*Qui a toujours manifesté la plus
grande bienveillance à notre égard.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CASTEL

Professeur de Pharmacie chimique
à la Faculté de Pharmacie,
Pharmacien en Chef des Hôpitaux

*Qui, à notre retour des armées,
nous a paternellement accueilli dans
ses services.*

AVANT-PROPOS

Il nous est particulièrement agréable d'adresser nos remerciements à tous ceux qui, soit pendant nos études, soit au cours de l'élaboration de ce travail, nous ont facilité la tâche.

Notre reconnaissance va tout d'abord à M. le Doyen CANALS et à M. le Professeur JAULMES qui, en diverses circonstances importantes de notre vie, nous ont aidé de leurs conseils avec une grande bonté.

Ce travail a été effectué dans le Laboratoire de Chimie Biologique de la Faculté de Médecine sous la direction du professeur CRISTOL et grâce à l'obligeance du professeur VIDAL qui a mis à notre disposition toutes les malades de son service.

Nous remercions également le docteur PASSOUANT, Chef de Clinique à la Faculté de Médecine et le docteur BÉNÉZECH, chargé de cours à la Faculté de Médecine qui m'ont aidé dans mon travail.

Nous adressons enfin un amical souvenir à tous nos camarades d'internat.

INTRODUCTION

A côté des multiples dosages d'intérêt d'ailleurs très divers effectués journellement sur les liquides humoraux, les déterminations diastasiques prennent de plus en plus d'importance. Il semble en effet que les renseignements que l'on peut en attendre sont plus significatifs car ils correspondent à un aspect plus dynamique que statique du milieu intérieur.

Le taux d'une diastase ou, ce qui revient au même, l'intensité d'une action diastatique précise en effet l'allure et l'intensité de la réaction qu'elle catalyse, c'est-à-dire en somme précise une étape d'un métabolisme.

Parmi les diverses diastases connues et étudiées, la cholinestérase a acquis une particulière importance depuis la découverte de LOEWI en 1921 qui a introduit la notion de transmission neuro-humorale de l'influx nerveux. Cette diastase devait très rapidement devenir un des moyens d'apprécier la prédominance sympathique ou vagale de l'état de fond neuro-végétatif d'un sujet et s'il faut accueillir avec quelques réserves toutes les conclusions que l'on a voulu tirer de l'étude des variations de l'activité du pouvoir cholinestérasiqne du sérum, il n'en reste pas moins que nous disposons ainsi d'un moyen simple pour essayer d'explorer le système nerveux végétatif.

Ces premières recherches sur la cholinestérase dans des affections très diverses ont révélé sa valeur sémiologique et pronostique ; il nous a donc semblé intéressant d'étudier systématiquement les variations de cette diastase chez les tuberculeux pulmonaires à différents degrés d'évolution.

Nous avons fait précéder cette étude plus spécialement clinique de recherches sur l'hydrolyse chimique et diastatique de l'acétylcholine ce qui nous a permis de préciser quelques points techniques.

L'exposé de ce travail est divisé de la façon suivante :

Première Partie

Acétylcholine et Cholinestérase

CHAPITRE I. — Considérations physiopathologiques sur la cholinestérase.

CHAPITRE II. — Hydrolyses diastasique et chimique de l'acétylcholine.

CHAPITRE III. — Influence de la conservation du sérum sur la cholinestérase sérique.

Deuxième Partie

La Cholinestérase chez les tuberculeux pulmonaires

CHAPITRE IV. — Variations de la Cholinestérase au cours des différentes formes de tuberculose pulmonaire.

CHAPITRE V. — Discussion physiopathologique des résultats

CHAPITRE PREMIER

Acetyl-Choline et Cholinesterase

CHAPITRE PREMIER

CONSIDERATIONS PHYSIO-PATHOLOGIQUES SUR LA CHOLINESTERASE

L'expérience fondamentale de LOEWI en 1921 a ouvert la voie à l'étude des médiateurs chimiques en montrant que le liquide de perfusion du cœur de grenouille après excitation vagale, produisait des effets semblables à ceux qui étaient secondaires à l'excitation du nerf. Dans les deux cas on obtenait une diminution de la fréquence et de l'énergie des contractions cardiaques.

Le liquide vagal ou « vagustoff » devait, par la suite, être identifié à l'acétylcholine (FELDBERG et MINZ [1]). Les études de DALE, FELDBERG et BROWN [2] soulignèrent le rôle important joué par cette substance non seulement sur le système parasympathique mais encore sur les fibres préganglionnaires du système sympathique et enfin au synapse neuromusculaire. De là naquit la notion de fibres cholinergiques, fibres nerveuses produisant l'acétylcholine.

DALE en 1914 avait émis l'hypothèse de l'existence d'un ferment décomposant l'acétylcholine injectée à l'animal à titre expérimental et rendant ainsi ses effets très fugaces, puis plus tard LOEWI admit que la substance libérée par l'excitation vagale était bien l'acétylcholine mais que, très labile, elle s'hydrolysait rapidement dans l'organisme et perdait son activité. De ce fait, il était difficile de la mettre en évidence.

LOEWI et NAVRATIL [3] et ENGELHARDT [4] considérèrent que l'hydrolyse de l'acétylcholine était due à une diastase, la cholinestérase, qui décomposait l'acétylcholine physiolo-

giquement active en ses deux constituants physiologiquement inactifs : la choline et l'acide acétique. Cette diastase a d'ailleurs été identifiée dans les extraits de cœur de grenouille par LOEWI et NAVRATIL [3] qui ont réussi à arrêter la décomposition de l'acétylcholine par l'ésérine ou l'ergotamine inhibiteurs de l'activité cholinestérasique. C'est d'ailleurs depuis leurs expériences que peut être démontrée la présence de l'acétylcholine, en quantité très faible d'ailleurs, dans la plupart des organes, par l'emploi d'extraits ésérinés.

Il est donc logique d'admettre que la cholinestérase est destinée à empêcher l'accumulation de l'acétylcholine dans l'organisme, le rôle du médiateur chimique dans la transmission neuro-humorale ne pouvant être que de courte durée. Mais, si les expériences initiales de LOEWI établissaient le parallélisme entre l'action du « vagustoff » libéré après excitation du nerf vague et l'acétylcholine, cette substance fut considérée par la suite comme l'intermédiaire nécessaire à toute excitation nerveuse produite aux synapses du système végétatif (FELDBERG et MINZ, KIBJAKOW, FELDBERG et GADDUM).

L'extension du rôle biologique de l'acétylcholine entraînait nécessairement l'extension de l'importance de la cholinestérase, responsable de son hydrolyse.

La présence de cet enzyme fut mise en évidence dans tous les organes des vertébrés par les recherches d'AMMON [5], NACHMANSON [6], STEDMAN [7], PLATTNER et HUNTER [8], CHANG et GADDUM [9], KAHANE et J. LÉVY [10].

Il existerait une relation grossière entre l'activité cholinestérasique et « l'équivalent acétylcholine » des tissus. A des tissus riches en esters de la choline correspond généralement un pouvoir estérasique élevé. Cette règle ne semble d'ailleurs pas absolue puisque certains organes (en particu-

lier le foie) et le sang, très pauvres en acétylcholine, se sont révélés très actifs au point de vue cholinestérasique.

La préparation de la cholinestérase est délicate et l'on n'a pu réussir, jusqu'ici, à l'obtenir à l'état pur ; cette diastase est stable à 0°, elle a un optimum d'action pour une température voisine de 38° et elle est inactivée à 56°.

Sa structure chimique est mal connue. NACHMANSON et LEDERER se fondant sur l'inactivation de la cholinestérase par certains métaux comme le cuivre et sur son activation par le glutathion admettent l'existence de groupements SH sur un support colloïdal vraisemblablement protéique. L'inactivation par dialyse a conduit MASSART et DUFAYT [11], HEIM et FAHR [12] à envisager la nécessité de la présence, au sein même de la molécule, d'ions Ca. Enfin RASBE [13] et plus récemment FROMMEL, HERSCHBERG et PIQUET ont montré que la présence d'acide ascorbique était nécessaire « pour créer l'atmosphère métabolique propre au jeu de la cholinestérase ».

Divers expérimentateurs se sont attachés à démontrer la spécificité de l'activité cholinestérasique soit directement en étudiant ses modalités sur des substrats à peine différents de l'acétylcholine (GLICK [14]) soit en recherchant l'influence inhibitrice de substances diverses (SOBOTKA et ANTOPOL [15]), MASSART et DUFAYT [11], REICHEIT et SCHMIDT [16].

Récemment, CRISTOL, PASSOUANT, BÉNÉZECH et Mlle DUTARTE [17], ont envisagé le problème de la spécificité de la cholinestérase sérique sous l'angle suivant : la cholinestérase est-elle capable d'hydrolyser électivement l'acétylcholine ou de décomposer d'autres esters de la choline comme l'ester phosphorique par exemple ?

Un tel composé se trouve dans le plasma sanguin combiné aux glycérides et on connaît des lécithases ou phosphatases spécifiques libérant l'acide phosphorique à la fois de sa

liaison avec le glycérol et de sa liaison cholinique. Ils ont recherché si une telle activité phosphatasique qui est en même temps une activité phosphocholinestérasique (par opposition à l'activité acétylcholinestérasique) est plus ou moins en rapport avec l'hydrolyse diastasique de l'acétylcholine. De leurs résultats, ils tirent les conclusions suivantes :

1° Les sujets à phosphatasémie normale présentent des activités cholinestérasiques oscillant entre les plus larges limites ;

2° Les sujets dont l'activité cholinestérasique est pratiquement normale ont une phosphatasémie oscillant entre 20 et 100 U. C. (Unité Cayla). Il ne peut donc être établi aucun rapport entre ces deux activités diastasiques, ce qui constitue un argument en faveur de la spécificité de la cholinestérase sérique.

De plus, ces auteurs ont établi la différence très nette de comportement, dans les mêmes conditions expérimentales, de ces deux actions diastasiques vis-à-vis des sulfates de Mg et d'ésérine, ce qui confirme les données précédentes.

Il semble toutefois que cette notion de spécificité de la cholinestérase ne doive pas être considérée d'une façon trop absolue ; en effet si, principalement après les travaux de STEDMAN, on admettait la spécificité de la cholinestérase sérique pour l'acétylcholine ou tout au moins pour les esters choliniques, les expériences de ALLES et de HAVES, de VINCENT et SÉRO, laissaient entrevoir déjà l'existence de plusieurs cholinestérases. RICHTER et CROFT [19], MENDEL et MUNDELL [20], MENDEL, MUNDELL et RUDNEY [21] et MENDEL et RUDNEY [22] montrent que la cholinestérase, des hématies est bien un enzyme spécifique, tandis que celle qu'on trouve dans le sérum de certaines espèces n'est nullement spécifique pas plus que celle qu'on trouve dans le pancréas du

chien par exemple. MENDEL et RUDNEY ont notamment isolé deux diastases pouvant hydrolyser l'acétylcholine à des taux différents. La vraie cholinestérase ou acétylcholinestérase agirait exclusivement sur les esters de la choline. Son activité serait optima pour des concentrations basses de substrat de l'ordre de 3 mg. p. 100 cm³, concentration se rapprochant des concentrations physiologiques du médiateur. Isolée dans le cerveau et les globules rouges, cette diastase aurait son origine dans la moelle osseuse. La pseudocholinestérase du sérum de cheval ou du pancréas de chien a son activité maxima à des concentrations d'acétylcholine élevées (300 mg. p. 100 cm³). D'origine hépatique, cette diastase, que THOMSON et WITTAKER [23] ont signalée dans la peau, se fixerait sur les protéines plasmatiques.

Dans de telles conditions la cholinestérase sérique identifiée à la pseudo-cholinestérase paraît relativement éloignée de la médiation cholinergique, toutefois d'après HANKINS des extraits de cette diastase obtenus à partir du sérum de cheval et du pancréas de chien et dont l'activité serait 15.000 fois supérieure à la normale garderaient une action sur le système cholinergique.

Si donc la cholinestérase décompose l'acétylcholine, cette hydrolyse doit être très rapide car le médiateur doit disparaître durant le temps extrêmement bref de la conduction. Seule, une concentration plus importante du ferment au niveau du synapse permettrait d'intégrer cette réaction chimique dans le problème de la transmission nerveuse. Or, MARNAY, MINZ et NACHMANSON [24] ont souligné la richesse en cholinestérase de la plaque myo-neurale en rapport avec la teneur diastasique du muscle ; de même NACHMANSON [25] a isolé dans les neurones une quantité d'estérase suffisante pour entraîner une destruction rapide du médiateur. LINDEMAN [26] enfin, après une étude comparée de l'activité choli-

nestérasique du système nerveux de différents vertébrés, conclut à une relation approximative entre la concentration diastasique et l'activité motrice.

Ces faits seraient en faveur d'une relation entre la sécrétion d'acétylcholine et le taux de cholinestérase. Déjà CHANG et GADDUM avaient indiqué l'existence d'un certain parallélisme entre la teneur en acétylcholine et la teneur en cholinestérase de certains tissus et des muscles en particulier. La baisse simultanée de l'acétylcholine et de son estérase après énérvation (FELDING et BROWN, COUTEAUX) plaide dans le même sens.

Il est difficile d'admettre pour le sérum des relations analogues entre cholinestérase et acétylcholine. L'excès énorme de cholinestérase sérique par rapport aux besoins physiologiques s'oppose en effet à l'absence d'acétylcholine dans le sang et laisserait supposer l'existence d'un véritable barrage infranchissable pour l'acétylcholine sécrétée au niveau des synapses. L'isolement de plusieurs cholinestérases et l'identification de la cholinestérase sérique à une « pseudo-cholinestérase » non spécifique de l'hydrolyse de l'acétylcholine rendent plus illusoire une relation entre la cholinestérase sérique et le médiateur acétylcholinique.

*
* *

Les recherches concernant la cholinestérase sérique ont été faites au cours de divers syndromes neuro-musculaires : myopathies, maladie de Thomsen, maladie de Steinert, myasthénie. La baisse de l'activité diastasique a été trouvée par HICKS et Mac KAY [27], PONCHER et WADE [28] et PASSOUANT [29].

Dans les affections hépatiques, FIESSENGER, GLOMAUD et CARLOTTI [30] ont souligné l'abaissement de l'activité dias-

tasique au cours des cirrhoses décompensées, alors que dans les syndromes hépatiques bénins (ictères catarrhaux, coliques hépatiques) les chiffres obtenus étaient normaux.

Au cours de la tuberculose pulmonaire, surtout dans les formes évolutives, la cholinestérase sérique serait très abaissée (SCOZ et CATTANEO [31]). HERSCHBERG a indiqué les relations existant entre la baisse cholinestérasique et certaines intolérances médicamenteuses particulièrement dues au novarsénobenzol ; de plus il a souligné les rapports possibles entre certaines toxicomanies (morphine) et le taux de la cholinestérase sérique.

VINCENT et Mlle De PRAT [32] ont fait une étude d'ensemble de l'activité cholinestérasique au cours de diverses affections et ont insisté sur la valeur pronostique de son abaissement. MOGENS FABER [33], après examen de 250 malades, a tiré diverses conclusions concordant avec celles que nous venons d'indiquer.

CRISTOL, PASSOUANT, BÉNÉZECH et Mlle DUTARTE [34] ont également fait une série d'études systématiques sur les variations physiopathologiques de la cholinestérase sérique : ils insistent sur la signification et la valeur séméologique de la cholinestérase sérique et posent en particulier le problème de l'assimilation des variations du taux de la cholinestérase sérique à une prépondérance cholinergique ou adrénergique secondaire à l'affection étudiée. Il est d'ailleurs assez difficile de répondre avec précision car le rapport quantitatif qui existe entre la diastase et son substrat est peu connu. Dans le sérum, cholinestérase et acétylcholine ne sauraient être proportionnels l'un à l'autre.

Néanmoins, bien qu'il soit difficile en clinique de définir d'une manière précise le sens neurovégétatif d'un état, les auteurs estiment, d'après leurs résultats, d'ailleurs en con-

cordance avec la plupart des travaux antérieurs, que la cholinestérase sérique s'élèverait lors de la prépondérance adrénergique et s'abaisserait au cours des états cholinergiques. En effet, au cours de l'hypertension artérielle, au cours des néphrites vasculaires où le rôle des spasmes vasculaires est établi, la cholinestérase est élevée. Par contre, au cours des affections hépatiques, caractérisées en partie par l'exagération des réactions vagotoniques, la cholinestérase est abaissée.

De plus, on doit attacher la plus grande importance à la valeur pronostique des variations de la cholinestérase au cours de l'évolution d'une affection, l'abaissement correspondant en général à une aggravation. Néanmoins, on ne saurait être catégorique dans ce sens, l'équilibre d'un diabète grave, par l'insuline, entraîne en effet une baisse du taux diastasique.

Ces considérations soulignent les inconnues qui entourent encore ce problème ; mais les résultats obtenus actuellement laissent entrevoir l'intérêt de cette question qui, bien qu'elle en soit l'image grossière, n'est pas moins le reflet de l'état des médiateurs chimiques dans l'organisme.

CHAPITRE II

HYDROLYSES DIASTASIQUE ET CHIMIQUE DE L'ACÉTYLCHOLINE

A) DOSAGE DE L'ACTIVITÉ CHOLINESTÉRASIQUE

Toutes les méthodes de dosage de la cholinestérase sont basées sur l'hydrolyse de l'acétylcholine selon la réaction :



Les techniques biologiques reposent sur la détermination des effets physiologiques de l'acétylcholine non décomposée, la choline et l'acide acétique étant physiologiquement inactifs.

Les techniques chimiques mesurent l'activité diastasique par dosage acidimétrique de l'acide acétique libéré.

1) *Dosage biologique* (FUHNER [35] et MINZ [36]) :

On fixe une sangsue, la face dorsale contre une plaque de liège. Les deux extrémités avec leurs ventouses sont sectionnées, puis on découpe la face ventrale de chaque côté en suivant la ligne jaune latérale. La paroi dorsale est libérée de tous les viscères et ganglions nerveux et l'on a soin, au cours de cette préparation, de maintenir le muscle humide avec une solution de Ringer. Le muscle est prélevé tel quel

ou bien sectionné en deux dans le sens de la longueur afin d'obtenir des lanières plus étroites. On retient la partie antérieure du muscle qui est plus sensible à l'acétylcholine ; on attache chaque extrémité à un fil et le muscle ainsi préparé est fixé dans une cuve de verre et au levier d'un myographe. Nous avons utilisé dans certains de nos dosages une cuve de verre d'une contenance de 10 cm³ ayant un robinet à sa partie inférieure permettant l'évacuation du liquide ; à l'intérieur de la cuve plongeait un tube de verre en relation avec une bombe à oxygène. Le muscle immergé dans une solution de Ringer éserinée à 1/200.000, peut servir pour le dosage.

On utilise habituellement la technique de VINCENT dont le principe est le suivant : 1 cm³ de sang est dilué progressivement dans une solution de Ringer contenant du chlorure d'acétylcholine à la concentration de 1 dix-millionième et abandonné 24 heures. Les diverses solutions sont mises en contact avec le muscle dorsal de sangsue et on détermine la dilution pour laquelle le muscle répond par une contraction appréciable. On obtient ainsi la dilution pour laquelle l'hydrolyse n'est plus complète dans les conditions données et qui correspond au moment où la cholinestérase commence à être détruite.

On commence par mettre les extraits les plus concentrés en contact avec le muscle dorsal de sangsue. L'absence de réaction indique que l'hydrolyse a été complète. Pour une des solutions les plus diluées la contraction du muscle se fait et donne une réponse très nette.

L'activité cholinestérasique est mesurée par l'inverse de cette contraction-limite ; par exemple, lorsque la courbe donne une réaction pour une dilution de 1/500, le pouvoir cholinestérasique est de 500. Parmi les causes d'erreur signalées par VINCENT, on doit souligner les variations de

sensibilité du muscle dorsal de sangsue, même dans des conditions très semblables de prélèvement et d'ésérination.

2) Dosage chimique :

La plupart de nos dosages ont été effectués par la méthode chimique de **STEDMAN** et **WHITE** basée sur le dosage de l'acide acétique libéré après action de la diastase sur l'acétylcholine au moyen de la technique suivante :

Dans un ballon de 200 cm³, on verse 39 cm³ d'eau distillée, 10 cm³ de solution d'acétylcholine à 2 p. 1000 et 1 cm³ du sérum à étudier, ainsi que X gouttes de rouge crésol à 2 p. 1000. On verse de la soude 0,01 N jusqu'à neutralisation (coloration rose violacée du rouge de crésol correspondant sensiblement à un pH de 8), puis on porte le ballon dans un thermostat à 38° et on neutralise toutes les cinq minutes jusqu'à un total de vingt minutes ; l'activité cholinestérase est exprimée par le nombre de centimètres cubes de la solution de soude 0,01 N utilisée.

On conduit parallèlement dans les mêmes conditions expérimentales un dosage en l'absence de sérum et on retranche le nombre de centimètres cubes nécessaires du nombre obtenu par le dosage en présence de sérum ; cette expérience-témoin étant destinée à éliminer la cause d'erreur due à l'hydrolyse spontanée de la solution d'acétylcholine.

Ceci nous a amené à étudier systématiquement l'hydrolyse chimique des solutions d'acétylcholine (pratiquement de chlorure d'acétylcholine) dans diverses conditions expérimentales.

B) HYDROLYSE DE L'ACÉTYLCHOLINE

Afin de donner à cette étude toute sa signification, nous avons effectué l'hydrolyse de l'acétylcholine en solution neutre, ou plus exactement en solution pure, c'est-à-dire en

l'absence d'agents chimiques susceptibles de modifier le pH de la réaction.

a) Conditions expérimentales. Nous employons une solution aqueuse de chlorure d'acétylcholine à 10 pour 1000 et nous faisons une prise d'essai de 10 cm³ correspondant par conséquent à 10 mg. d'acétylcholine.

La décomposition de l'acétylcholine à l'ébullition produit de l'acide acétique et de la choline. Nous nous proposons de suivre l'hydrolyse par dosage acidimétrique de l'acide acétique libéré. Nous avons tout d'abord essayé d'effectuer l'opération dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux mais nous avons dû rapidement renoncer à ce procédé car la réfrigération s'est révélée insuffisante pour condenser la totalité de l'acide acétique particulièrement entraînable par la vapeur d'eau. Cette constatation nous a amenés à employer la méthode d'entraînement par la vapeur dans un appareil du type Parnas.

Dans ces conditions nous avons facilement vérifié qu'il n'y a pas de perte d'acide acétique.

La réaction de décomposition du chlorure d'acétylcholine montre que 198,5 g. de ce corps libèrent 60 g. d'acide acétique ; par suite notre prise d'essai des 10 mg. correspond

$$\text{à } 10 \times \frac{60}{198,5} = 3,02 \text{ mg. d'acide acétique.}$$

L'acide acétique libéré est reçu dans un Erlenmeyer contenant 10 cm³ de soude 0,01 N ; on ajoute au mélange 10 cm³ d'acide acétique à 0,01 N et l'excès d'acide acétique est dosé en retour par la soude 0,01 N. Nous savons que 1 cm³ de soude 0,01 N correspond à 0,6 mg. d'acide acétique, par suite chaque cm³ de soude 0,01 N nécessaire au dosage final correspond à 0,6 mg. d'acide acétique libéré ; soit n

ce nombre de centimètres cubes, le degré d'hydrolyse (pourcentage d'acide acétique libéré c'est-à-dire pourcentage de chlorure d'acétylcholine décomposé) sera représenté par l'expression :

$$x = \frac{n \times 0,6 \times 100}{3,02}$$

Nos résultats sont représentés par le tableau et le graphique ci-dessous indiquant les variations du degré d'hydrolyse en fonction du temps.

t (minutes)	n (cm ³ NaOH 0,01 N)	x (degré d'hydrolyse)
5'	2,8	55,5
10'	3,6	72
15'	4,28	85
20'	4,43	92
25'	4,8	95,3
30'	5,02	99,7
60'	5	99,3

TABLEAU I

Ce tableau nous permet de construire la courbe $x = f(t)$ correspondant à la température de l'ébullition. On en déduit le graphique I dont l'allure correspond à la représentation graphique d'une réaction monomoléculaire irréversible.

On voit en effet que l'on peut obtenir la décomposition totale de l'acétylcholine en employant une température suffisante.

Nous nous sommes donc demandé quelle pourrait être la rapidité de l'hydrolyse d'une solution de même concentration abandonnée à la température habituelle du laboratoire (15° à 18°).

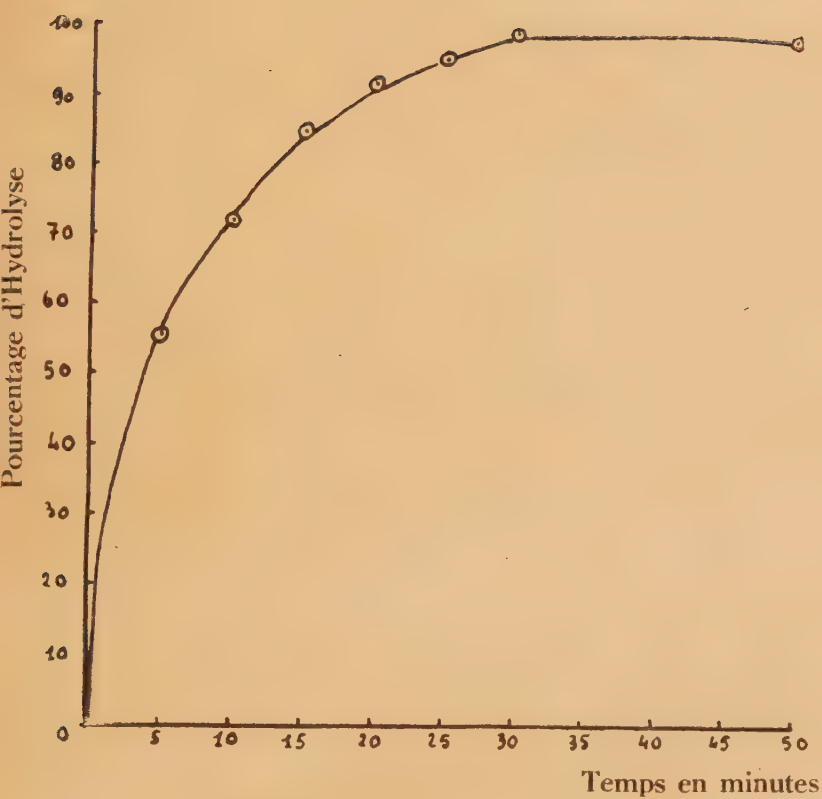
Cette étude qui a été poursuivie pendant un mois, nous a montré que l'on ne dépassait pratiquement pas une décomposition de l'ordre de 25 à 30 p. 100. Tout se passe comme si dans ces conditions on parvenait à un équilibre, c'est-à-dire à une réaction monomoléculaire réversible.

Enfin, la même solution conservée à la température du frigidaire (au voisinage de 0°) ne nous a pas montré de libération appréciable d'acide acétique, résultat d'ailleurs en accord avec les conclusions de MORAND et LABORIT [37].

En résumé, on peut dire que la vitesse d'hydrolyse ou d'une manière plus précise la constante de vitesse (représentée d'ailleurs par la pente à l'origine de la courbe $x = f(t)$) dépend essentiellement de la température comme en dépend aussi le palier terminal de la courbe.

Si on admet, comme il est d'ailleurs parfaitement vraisemblable de le faire, que la décomposition de l'acétylcholine est comme la plupart des réactions de chimie organique, réversible, on peut dire que la décomposition est caractérisée par une certaine vitesse V_1 et une constante de vitesse K_1 ; la resynthèse, par une vitesse V_2 et une constante K_2 . Le graphique I nous permet d'affirmer que la constante K_1 croît beaucoup plus rapidement avec la température que la constante K_2 d'où possibilité d'une décomposition complète. Ce n'est qu'un exemple de déplacement d'équilibre sous l'action de la température.

La conclusion pratique qui résulte de ces considérations est la nécessité de conserver les solutions d'acétylcholine à une température aussi basse que possible.



GRAPHIQUE I

Hydrolyse chimique de l'Acétylcholine à l'ébullition



CHAPITRE III

INFLUENCE DE LA CONSERVATION DU SERUM

Il est, à l'heure actuelle, nettement établi qu'au cours de la conservation du sérum, des variations dans les résultats des analyses effectuées sur celui-ci sont habituellement constatées.

Nous avons donc recherché de quel ordre pourrait être l'influence du temps (jusqu'à la quarante-huitième heure) sur les variations du taux de la cholinestérase sérique.

Nos expériences ont été de deux ordres ; elles ont été effectuées sur :

1° Des sérums conservés en présence de caillot :

- a) A la température du frigidaire (4° environ) ;
- b) A la température du laboratoire (18° environ).

2° Des sérums séparés du caillot et conservés :

- a) A la température du frigidaire ;
- b) A la température du laboratoire.

Les déterminations du taux de la cholinestérase sérique ont été effectuées immédiatement après la prise de sang, puis des temps variables (jusqu'à quinze jours) après le prélèvement.

I. — *Sérum conservé au contact du caillot*

Au moment de la prise de sang, nous effectuons le prélèvement dans trois flacons différents afin d'avoir dans chaque flacon une égale répartition de plasma et de globules. L'un

de ces flacons est conservé au frigidaire, l'autre laissé à la température du laboratoire ; sur le troisième nous déterminons immédiatement l'activité cholinestérasique.

Quelques résultats, réunis dans le tableau II, nous permettent les constatations suivantes : l'activité cholinestérasique présente des variations peu importantes quelle que soit la température de conservation du sérum.

Temps de contact	0 degrés	15 degrés
0 heure	4,5	4,60
1 heure	4,4	4,70
5 heures	4,52	4,60
24 heures	4,45	4,62
48 heures	4,40	4,75
72 heures	4,30	4,54
4 jours	4,35	4,58
8 jours	4,38	4,52
15 jours	4,30	4,50

TABLEAU II

Les résultats sont exprimés en centimètres cubes de NaOH 0,01 N nécessaires pour neutraliser l'acide acétique libéré pendant 20 minutes par 1 cm³ de sérum aux dépens de 10 cm³ d'une solution de chlorure d'acétylcholine à 0,2 p. 100.

Notons que la conservation du sérum au contact du caillot produit souvent un certain degré d'hémolyse qui, si léger soit-il, rend le virage final particulièrement délicat ; cet écueil, facile à éviter, doit donc être signalé.

II. — Sérum conservé séparé du caillot

Lorsque le sérum est séparé du caillot, les résultats sont encore plus nets en ce sens qu'il n'y a pratiquement pas de

variation dans l'activité cholinestérasique du sérum, surtout à la température du frigidaire.

Voici quelques nombres obtenus :

Temps de contact	0 degrés	15 degrés
0 heure	5,2	5,28
1 heure	5,25	5,15
5 heures	5,2	5,10
24 heures	5,12	5,02
48 heures	5,06	5,20
72 heures	5,18	5,04
4 jours	5,0	5,10

TABLEAU III

Bien que les variations constatées ne soient jamais très importantes quel que soit le mode de conservation du sérum, nous pensons qu'il est préférable d'effectuer la détermination de l'activité cholinestérasique dans les heures qui suivent le prélèvement, car il nous est arrivé de noter avec le temps un abaissement faible mais réel de cette activité. Ces résultats sont d'ailleurs en parfait accord avec les récents travaux de VINCENT et BRYGOO [39] qui notent peu de modifications du taux cholinestérasique dans le sang conservé pendant une dizaine de jours à la glacière.

DEUXIEME PARTIE

La Cholinesterase chez les Tuberculeux
Pulmonaires

CHAPITRE IV

VARIATIONS DE LA CHOLINESTERASE AU COURS DES DIFFÉRENTES FORMES DE TUBERCULOSE PULMONAIRE

La pénétration dans l'organisme du bacille tuberculeux crée la lésion dite primaire avec ses conséquences : l'état d'allergie et l'apparition de la cuti-réaction tuberculinique.

L'allergie est un état d'immunité très particulier, tout à fait différent de l'immunité observée dans les maladies infectieuses, immunité qui semble liée à la persistance d'un germe vivant (bacille de Koch) dans l'organisme alors que dans les autres maladies infectieuses l'immunité conférée par une première atteinte persiste après la guérison complète lorsqu'il ne reste plus trace dans l'organisme de l'agent pathogène qui a provoqué l'immunité.

La contamination première se produirait donc dans l'enfance, puis la lésion primitive guérit dans l'immense majorité des cas et la maladie entre en sommeil. Elle peut se réveiller à l'adolescence ou à l'âge adulte pour donner naissance aux différentes variétés anatomiques de la tuberculose.

Tel est en somme le schéma simple et, semble-t-il, exact, dans son ensemble, que proposent les théories actuellement régnantes. Serrant les faits de plus près, LÉON BERNARD et ses collaborateurs ont recherché si la longue période de latence qui s'écoule après la primo-infection était dans tous les cas aussi silencieuse qu'on le croyait jusqu'ici. Ils ont pu montrer que dans 25 p. 100 des cas il était possible de trouver des signes cliniques traduisant l'activité persistante, bien qu'atténuée, de l'infection et reliant la phase primaire à la période de tuberculose confirmée.

La tuberculose est d'ailleurs souvent considérée, en parti-

culier par les auteurs allemands, comme une maladie cyclique évoluant en trois périodes :

1) Une période de primo-infection, caractérisée par la formation d'un complexe primaire avec apparition de la sensibilité de l'organisme à l'égard des poisons tuberculeux (cuti-réaction).

2) Une phase secondaire d'hypersensibilité, caractérisée par la fréquence des généralisations ou des extensions par voies sanguine et lymphatique.

3) Une phase tertiaire ou d'immunité relative correspondant à la tuberculose pulmonaire banale de l'adulte à évolution chronique.

Ce qui fait l'originalité de cette conception sur laquelle nous ne pouvons nous étendre, c'est que l'aspect de la maladie aux différents âges ne résulterait pas des particularités anatomiques propres à chacun de ces âges mais du potentiel propre de l'infection et des *réactions humorales* qu'elle provoque.

L'état d'allergie est donc caractérisé par un *syndrome humoral* susceptible d'être bouleversé par une cause anergisante quelconque qui provoque le réveil de l'infection tuberculeuse. Ces causes anergisantes peuvent être non spécifiques, physiologiques ou pathologiques. Parmi ces états physiologique, les différentes phases de la vie génitale chez la femme ainsi que la menstruation exercent indiscutablement une influence anergisante. Il est du reste établi que, dans la plupart des cas, cette influence s'exerce par l'intermédiaire de certaines glandes, notamment le foie (FIESSINGER et BRODIN [38]).

Le mauvais fonctionnement du foie est en effet capable d'exercer une influence défavorable sur l'évolution des lésions tuberculeuses. Aussi bien, le point de vue qui nous occupe nous impose-t-il d'envisager la tuberculose pulmo-

naire beaucoup plus comme une toxi-infection que comme un ensemble de lésions anatomiques dues à un bacille déterminé ; en somme, l'infection tuberculeuse, ou plutôt sa réapparition, doit être logiquement considérée comme la conséquence de l'effondrement du rôle antitoxique de l'organisme et plus généralement, doit s'accompagner de perturbations portant sur l'ensemble des métabolismes.

« Sans doute, comme l'écrit SERGENT, nous ne sommes pas encore capables de définir les propriétés ou, si l'on préfère, la formule physico-chimique du terrain tuberculisable ou retuberculisable » mais on ne saurait assez insister sur les modifications humorales accompagnant l'imprégnation bacillaire, modifications susceptibles d'aider le diagnostic et éventuellement de préciser le pronostic.

Nous aurons l'occasion au chapitre suivant de discuter l'ensemble du syndrome humoral des tuberculeux pulmonaires et d'y intégrer les variations de l'activité cholinestérasique du sérum.

Nos recherches sur la cholinestérase dans la tuberculose pulmonaire ont porté sur 86 cas classés d'après l'évolution de la maladie en :

1) *Formes évolutives* caractérisées par une évolution fébrile, une expectoration bacillifère et des lésions extensives.

2) *Formes actives* avec expectoration bacillifère mais absence de fièvre et d'extension lésionnelle.

3) *Formes inactives* ne comportant ni fièvre, ni expectoration bacillifère ni extension lésionnelle.

Nos résultats sont groupés dans les trois tableaux ci-dessous dans lesquels l'activité cholinestérasique est exprimée en centimètres cubes de NaOH 0,01 N nécessaires pour neutraliser l'acide acétique libéré en 20 minutes par action de 1 cm³ de sérum sur 10 cm³ de solution à 2 p. 1000 de chlorure d'acétylcholine.

TABLEAU IV

TUBERCULOSES PULMONAIRES EVOLUTIVES
(16 cas)

<i>Forme anatomo-clinique :</i>	<i>Cholinestérase</i>
ulcéro-caséeuse bilatérale	3.13
ulcéro-caséeuse bilatérale	3.81
ulcéro-caséeuse bilatérale	3.85
ulcéro-caséeuse gauche	4.11
ulcéro-caséeuse droite	3.18
ulcéro-caséeuse droite et laryngite ...	1.89
ulcéro-caséeuse bilatérale	1.75
ulcéro-caséeuse gauche	3.12
ulcéro-caséeuse bilatérale et tubercu- lose génito-péritonéale	1.89
ulcéro-caséeuse gauche	3.05
ulcéro-fibreuse gauche	3.51
ulcéro-caséeuse bilatérale	3.60
ulcéro-fibreuse droite	2.04
ulcéro-caséeuse bilatérale	3.71
ulcéro-fibreuse gauche	4.18
broncho-pneumonie caséeuse	1.68

Moyenne : 3.03.

TABLEAU V

TUBERCULOSES PULMONAIRES ACTIVES
(35 cas)

<i>Forme anatomo-clinique :</i>	<i>Cholinestérase</i>
ulcéro-caséeuse bilatérale	5.50
ulcéro-caséeuse droite	8.45
ulcéro-caséeuse bilatérale	4.66
ulcéro-caséeuse gauche et fibro-caséeuse droite	6.15
ulcéro-fibreuse droite	5.99
ulcéro-caséeuse bilatérale	4.66
ulcéro-caséeuse gauche	4.08
ulcéro-caséeuse bilatérale	3.86
ulcéro-caséeuse bilatérale	6.66
ulcéro-caséeuse droite	3.65
ulcéro-fibreuse droite	4.80
ulcéro-fibreuse gauche	3.44
ulcéro-caséeuse bilatérale	4.56
ulcéro-fibreuse droite et fibreuse gauche	3.01
ulcéro-caséeuse droite	7.93
ulcéro-caséeuse bilatérale	5.11
ulcéro-caséeuse bilatérale	2.99
ulcéro-caséeuse droite	4.66
ulcéro-caséeuse droite	3.72
ulcéro-caséeuse droite	4.21
ulcéro-caséeuse gauche	2.66
ulcéro-caséeuse droite. Grossesse	2.93
lobite supérieure droite ulcéro-fibreuse	5.67
ulcéro-caséeuse gauche	3.75
ulcéro-caséeuse gauche	3.18
ulcéro-caséeuse droite	2.90
ulcéro-caséeuse droite	5.18
ulcéro-fibreuse gauche	4.59
lobite supérieure droite	3.79
ulcéro-caséeuse droite	4.72
ulcéro-caséeuse gauche	5.35

Moyenne : 4.34

TABLEAU VI
TUBERCULOSES PULMONAIRES INACTIVES
(35 cas)

<i>Forme anatomo-clinique (1) :</i>	<i>Cholinestérase</i>
ulcéro-caséeuse droite	5.47
ulcéro-caséeuse gauche	3.04
fibro-caséeuse droite	4.22
ulcéro-caséeuse droite	4.46
ulcéro-caséeuse gauche	4.23
ulcéro-caséeuse bilatérale	4.80
ulcéro-caséeuse bilatérale	3.37
ulcéro-caséeuse droite	6.51
fibreuse bilatérale	6.92
ulcéro-caséeuse gauche	6.
ulcéro-caséeuse droite	5.72
ulcéro-caséeuse gauche	3.72
ulcéro-caséeuse droite	3.75
ulcéro-caséeuse droite	3.07
lobite supérieure droite excavée	2.23
ulcéro-caséeuse droite	3.39
lobite supérieure droite	3.48
ulcéro-caséeuse bilatérale	4.03
ulcéro-caséeuse droite, fibro-caséeuse gauche	3.89
ulcéro-caséeuse droite	3.22
périscissurite droite (périscissurite) ...	4.19
broncho-pneumonie froide	3.47
ulcéro-caséeuse gauche	3.39
ulcéro-caséeuse droite et diabète grave	3.64
fibreuse bilatérale	3.78
ulcéro-caséeuse gauche	4.39
ulcéro-caséeuse gauche et fibro-ca- séeuse droite	5.30
ulcéro-caséeuse droite	4
ulcéro-caséeuse bilatérale	3.95
ulcéro-caséeuse bilatérale	2.94
ulcéro-caséeuse droite	5.48
ulcéro-caséeuse gauche	4.61
lobite supérieure droite excavée	6.25
ulcéro-caséeuse bilatérale	4.82
ulcéro-caséeuse droite	5.55
Moyenne ;	4.32

(1) La forme anatomique indiquée est toujours celle qui a été diagnostiquée lors de l'examen clinique initial ; elle est donc susceptible de s'être modifiée au moment où le dosage a été pratiqué c'est-à-dire à une période où les lésions étaient devenues inactives.

Tous ces résultats peuvent être résumés de la façon suivante :

<i>Formes cliniques</i>	<i>Nombre cas</i>	<i>Taux extr.</i>	<i>Moyenne</i>
Tuberculose évolutive ...	16	1.7 - 4.2	3.03
Tuberculose active	35	2.7 - 7.9	4.34
Tuberculose inactive	35	2.9 - 6.9	4.32

Il en résulte que le fléchissement de la cholinestérase sérique au cours de la tuberculose pulmonaire paraît donc accompagner la gravité de la maladie, résultats concordant entièrement avec ceux de SCOZ et CATTANEO.

CHAPITRE V

DISCUSSION PHYSIO-PATHOLOGIQUE DES RESULTATS

Les résultats réunis dans le chapitre précédent entraînent la conclusion schématique ci-dessous :

1° Il y a dans la tuberculose pulmonaire un fléchissement de l'activité cholinestérasique du sérum.

2° On peut sensiblement admettre : 30 à 35 p. 100 d'abaissement dans les tuberculoses actives comme dans les tuberculoses inactives ; 50 p. 100 d'abaissement dans les formes évolutives.

Nous nous proposons dans ce chapitre d'analyser les différents facteurs susceptibles d'intervenir avec une importance d'ailleurs inégale dans l'interprétation de cet abaissement du pouvoir cholinestérasique du sérum.

Doit-on le relier à un état cholinergique ? Doit-on le rattacher à des troubles hépatiques, le foie jouant un rôle important dans la production de cette estérase ? Doit-on enfin considérer la baisse de la cholinestérase sérique comme un des éléments d'un fléchissement diastasique général propre à la tuberculose pulmonaire ?

1) *Rôle d'un état cholinergique.* — La pluralité des cholinestérases et la distinction entre cholinestérase sérique ou *pseudo-cholinestérase*, ferment non spécifique de l'acétylcholine et *cholinestérase vraie*, ferment spécifique de l'acétylcholine, ruine partiellement cette interprétation. Après les travaux de B. MENDEL et H. RUDNEY, il est en effet difficile d'admettre un rapport entre le taux de cholinestérase séri-

que et un état cholinergique. Toutefois, cette relation que nous avons soupçonnée en nous basant sur des faits cliniques ne doit pas être complètement écartée. On sait en effet que la cholinestérase sérique, à côté d'autres fonctions biochimiques, garde la possibilité d'hydrolyser l'acétylcholine comme le montrent les expériences de B. MENDEL et R. O. HAWKINS supprimant chez le rat les effets secondaires à une injection d'acétylcholine avec des préparations purifiées de cholinestérase.

Il serait intéressant pour cette discussion de connaître les réactions du système neuro-végétatif au cours de la tuberculose pulmonaire. Notre étude qui n'a pas été dirigée dans ce sens n'apporte pas de renseignements à ce sujet. Par contre, de nombreux travaux ont été l'écho de ces variations neuro-végétatives. De leur ensemble se dégage une notion d'instabilité vago-sympathique, quant à la prédominance d'un système sur l'autre, elle est interprétée différemment selon les auteurs.

Pour PERRIN et YOGANOVITCH, pour LÉON KINDBERG et DEBRAY, pour LAIGNEL-LAVASTINE, ROSENTHAL et SHAPIRA, il existerait chez les bacillaires une prédominance vagale. Pour MINET, WAREMBOURG et LINGUITTE, la poussée évolutive tuberculeuse serait accompagnée d'une hypersympathicotonie.

De cet ensemble de faits, il est difficile de tirer une conclusion. Si du point de vue clinique, l'instabilité vago-sympathique paraît correspondre à l'état de fond neuro-végétatif du bacillaire, du point de vue biologique, l'étude des variations de la cholinestérase sérique ne nous apporte que des renseignements incertains concernant l'état cholinergique du tuberculeux. Seule, l'étude simultanée des courbes diastasiques et des tests neuro-végétatifs, au cours de l'évolution d'une tuberculose pulmonaire, pourrait nous apporter

quelques données sur ces relations qui restent bien obscures.

II) *Rôle de l'atteinte hépatique.* — MOGENS FABER [33] a souligné le rôle joué par le foie dans le métabolisme de la cholinestérase sérique. Dans le sérum, les variations des protéines et de la cholinestérase seraient parallèles. Au cours de la tuberculose pulmonaire, les fonctions hépatiques sont généralement troublées. Nous ne ferons que citer les dégénérescences graisseuses, les cirrhoses tuberculeuses, les hépatites parenchymateuses nodulaires ou diffuses qui sont des stades avancés de l'infection pulmonaire et dont l'expression peut occuper le premier plan de la scène clinique. Nous insisterons plus particulièrement sur les atteintes insoupçonnées et que diverses épreuves fonctionnelles arrivent à déceler. Parmi ces épreuves, la galactosurie provoquée, qui nous paraît être la plus fidèle, indique souvent une lésion discrète du foie au cours de la tuberculose pulmonaire.

Ainsi, le fléchissement diastasique, image d'une déficience hépatique au cours de la tuberculose se rapproche de la chute cholinestérasique observée au cours des cirrhoses et des ictères.

III) *Rôle d'un fléchissement diastasique général.* — La chute de la cholinestérase sérique au cours de la tuberculose pulmonaire évolutive traduit-elle un fait biologique isolé, ou bien n'est-elle qu'un des éléments d'un fléchissement diastasique général ?

Cette supposition fut entrevue par PARAF, DESBORDES, GERMAN et FOURMIE après leurs études sur l'activité lipasique du sérum, étude qui leur permit de suivre la gravité de la tuberculose pulmonaire d'après la chute de cette diastase.

Outre la cholinestérase et la lipase du sérum, ce fléchissement intéresse aussi la cholestérolase. Certains auteurs et

notamment VIDAL, MONNIER, BÉNÉZECH et GODECHOT ont indiqué les variations du rapport cholestérol estérifié/cholestérol total au cours de la bacillose pulmonaire et ont souligné la diminution de ce dernier selon la gravité des formes cliniques, une moins grande activité de la cholinestérase étant responsable d'une baisse de l'estérification du cholestérol.

Ainsi plusieurs activités diastatiques : cholinestérase, lipase, cholestérolase, sont simultanément influencées au cours de la tuberculose pulmonaire. Une telle concordance incite à rechercher un facteur d'origine commune que l'on peut essayer de rapporter soit à des variations d'un constituant de ces diastases, soit à des anomalies de leur métabolisme.

On sait que toute diastase peut être dissociée en deux parties, l'apodiastase ou support colloïdal de nature protéique et la codiastase ou agent actif de nature chimique très variable. C'est donc principalement à la co-diastase que la diastase doit sa spécificité mais on ne saurait oublier que le remplacement de l'apodiastase par une autre protéine détruit l'activité diastatique. Par suite, on peut dire qu'à côté de la spécificité vraie due à la co-diastase, c'est-à-dire à sa nature chimique, il y a une spécificité relative due à l'architecture de la molécule protéique constituant l'apodiastase.

Il en résulte que l'activité diastatique elle-même est de ce fait rattachée au métabolisme protéique, et, dans une certaine mesure, sous sa dépendance. A l'appui de cette notion signalons que MOGENS FABER a indiqué une chute simultanée de la cholinestérase sérique et de la sérum-albumine au cours des hépatites et des néphrites. Pour MORAND et LABORIT [37.], la chute de la cholinestérase sérique qui accompagne le choc anaphylactique, suivrait la baisse brutale des protéines.

Il y a lieu de remarquer d'autre part que l'hyperprotidémie est la règle au cours de la tuberculose pulmonaire, hyperprotidémie démontrée par voie chimique et que VIDAL, MONNIER et BÉNÉZECH ont confirmée par la détermination de l'indice de réfraction du sérum. Mais l'hyperprotidémie des bacillaires comme l'hypoprotidémie des hépatiques sont en réalité deux reflets différents d'un même fait : le bouleversement du métabolisme protéique entraînant un remaniement complet des molécules protéiques du sérum. C'est donc aux modifications *qualitatives* de ces protéines que nous croyons devoir accorder le rôle principal ; ces modifications sont donc susceptibles de retentir en particulier sur l'architecture de la molécule protéique constituant l'apodiastase. On sait en effet qu'il suffit du déplacement d'un seul acide aminé au sein d'une protéine pour entraîner un arrangement totalement différent comme cela découle des conceptions de DERVICHIAN sur la structure secondaire des protéines. Or nous savons que la notion de spécificité est elle-même très étroite en ce sens qu'un changement de structure si minime soit-il suffit à la modifier complètement. Il est par suite logique de déduire, par modifications structurales de l'apodiastase, des variations de l'activité cholinestérasique.

Par ailleurs, la cholinestérase, comme la cholestérolase et la lipase, appartient au sous-groupe des estérases, donc au groupe des hydrolases, diastase ayant la propriété de rompre une molécule complète avec fixation d'eau. Et si l'on se rappelle que le foie est l'organe essentiel où s'effectuent les hydrolyses du milieu intérieur (action protéolytique, glucidolytique, lipolytique) on conçoit les répercussions des lésions hépatiques sur ces activités diastasiques et en particulier sur celles de la cholinestérase.

Ces quelques considérations biochimiques mettent en lumière le rôle du foie dans le métabolisme de ces diastases ;

d'autant plus qu'un dysfonctionnement hépatique entraîne non seulement des modifications des hydrolyses du milieu intérieur mais des variations dans la synthèse des protéines (par anhydrisation) d'où des modifications de spécificité d'où finalement des variations d'activité diastasique.

Ainsi la chute du taux de la cholinestérase sérique au cours de la tuberculose pulmonaire n'aurait aucune valeur spécifique et ne serait que la traduction d'un fléchissement hépatique qui se manifesterait également par d'autres baisses diastasiques.

Une telle interprétation de la signification des variations de la cholinestérase sérique défendue par MOGENS FABER et appuyée sur la notion de pluralité des cholinestérases est peut-être excessive. Malgré le rôle important joué par le foie dans le métabolisme des estérases, certaines de ces diastases sont peu modifiées ou au contraire augmentées au cours de la tuberculose pulmonaire et au cours des affections hépatiques. De plus, malgré leur fréquence, les lésions hépatiques ne sont pas constantes au cours de la bacillose pulmonaire. Enfin, certaines réserves doivent être faites avant d'attribuer le fléchissement cholinestérasique à une simple insuffisance fonctionnelle du foie. C'est en effet au cours de cirrhoses décompensées et des insuffisances hépatiques graves que se produit la chute diastasique. Les petites insuffisances hépatique des digestifs ne nous ont donné aucune modification du taux estérasique et au cours des ictères lithiasiques, le pouvoir cholinestérasique du sérum est augmenté.

Si ces discussions physiopathologiques restent imprécises, par contre *l'intérêt pronostique de la cholinestérase sérique* déjà signalé par D. VINCENT se dégage de notre étude :

Cinq mois après nos dosages, sept malades sont décédés sur les 86 que nous avons examinés.

Trois dont le taux diastasique était inférieur à 2 ont succombé dans un délai de 10 jours à deux mois.

Trois dont le taux diastasique était compris entre 3, 5 et 2 sont décédés entre le 3^e et le 5^e mois.

Une dont le taux diastasique était de 5,5 en avril est décédée d'une perforation pulmonaire en septembre.

Si pour un certain taux estérasique, nous comparons le nombre de décès au nombre de cas examinés, nous obtenons les pourcentages suivants :

Taux estérasiques	Nombre de cas	Décès	Pourcentage
Inférieur à 2	4	3	75/100
Entre 2 et 3,5	30	3	10/100
Supérieur à 3,5	52	1	2/100

Pour appuyer la valeur pronostique de la cholinestérase sérique, il eut été intéressant de connaître les variations de cette diastase chez un même malade selon l'évolution de la maladie. La recherche des courbes cholinestérasiques pourrait présenter un intérêt que révèle déjà notre étude statistique.

Dès maintenant, nous croyons que la cholinestérase sérique peut apporter une indication pronostique au cours de la tuberculose pulmonaire et le dosage de cette diastase peut prendre place dans le bilan analytique d'un bacillaire à côté de la vitesse de sédimentation, du Vernes-résorcine, du dosage du cholestérol et des protides.

RESUME ET CONCLUSIONS

Voici sous forme aussi schématique que possible les conclusions de notre étude :

1° La vitesse d'hydrolyse de l'acétylcholine dépend essentiellement de la température ; la réaction d'hydrolyse est une réaction monomoléculaire réversible qui ne peut devenir totale dans le sens de la décomposition que de deux façons : a) en déplaçant l'équilibre par augmentation de la température ; b) en enlevant progressivement du champ de la réaction un des produits résultant de l'hydrolyse, par exemple l'acide acétique. Il en résulte la nécessité de conserver l'acétylcholine à température aussi basse que possible et de renouveler fréquemment les solutions.

2° La conservation du sérum exerce des variations pratiquement négligeables sur le pouvoir cholinestérasique du sérum ; néanmoins, dans quelques cas, il nous est arrivé de noter un abaissement faible mais réel de celui-ci. D'autre part, la conservation du sérum au contact du caillot produit souvent un certain degré d'hémolyse qui, si léger soit-il, rend le virage final particulièrement délicat ; cet écueil doit donc être évité et, en tout état de choses, nous conseillons d'effectuer le dosage aussitôt que possible après le prélèvement ou du moins de séparer immédiatement le sérum du caillot.

3° L'abaissement de la cholinestérase sérique au cours de la tuberculose pulmonaire est la règle, il est d'autant plus net qu'est plus grave la maladie.

Schématiquement, nous pouvons indiquer les chiffres suivants :

Tuberculose évolutive	3
Tuberculose active	} 4 à 4,5
Tuberculose inactive	

Ces chiffres sont exprimés en centimètres cubes de soude 0,01 N nécessaires pour neutraliser l'acide acétique produit en 20 minutes par l'hydrolyse de 10 centimètres cubes de solution à 2 p. 1000 de chlorure d'acétylcholine par 1 cm³ de sérum à 38° et pH voisin de 8. Rappelons que les résultats normaux se situent autour de 6.

4° L'interprétation de l'abaissement de la cholinestérase des tuberculeux pulmonaires fait appel aux trois éléments suivants :

a) Rôle d'une certaine prédominance cholinergique fréquente chez les tuberculeux pulmonaires. Cette prédominance entraîne l'augmentation d'acétylcholine des tissus d'où nécessité d'une plus grande quantité de cholinestérase pour la décomposer et passage de la cholinestérase du sang vers les tissus, d'où appauvrissement en cholinestérase sérique ;

b) Atteinte hépatique fréquente chez les tuberculeux pulmonaires déterminant une chute de la cholinestérase soit par intervention directe du foie dans le métabolisme de la cholinestérase, soit par trouble du métabolisme protéique entraînant des modifications dans la spécificité du support protéique de cette diastase ;

c) Fléchissement diastasique général chez les tuberculeux explicable au moins en partie par le dysfonctionnement du métabolisme protéique et vraisemblablement en rapport avec l'effondrement de l'ensemble des réactions diastasiques rattachées de façon plus ou moins précises à l'effondrement de l'état général.

5° La détermination du taux de la cholinestérase sérique présente un intérêt pronostique particulièrement net pour les taux les plus bas (compris entre 3 et 2), le pronostic étant d'autant plus fâcheux que l'abaissement est plus considérable.

Il résulte de ces quelques remarques que si la signification réelle de la cholinestérase et de ses variations physiopathologique reste imprécise, sa détermination n'en est pas moins un test simple et à conseiller surtout lorsqu'il s'agit de suivre *l'évolution* d'une tuberculose pulmonaire. Il en est de cette recherche comme de la plupart des recherches cliniques ; il ne faut pas accorder une trop grande valeur à un résultat isolé considéré en lui-même par rapport à un taux admis comme normal, mais beaucoup plus à un ensemble de résultats permettant de fixer l'allure d'une évolution.

BIBLIOGRAPHIE

1. FELDBERG (W.) et MINZ (B.). — *J. of Physiol.*, 1934, 81, 286.
2. BROWN (G.-L.), DALE (H.-H.) et FELDBERG (W.). — *J. of Physiol.*, 1937, 87, 42.
3. LOEWI (O.) et NAVRATIL (E.). — *Arch. of Physiol.*, 1926, 214, 678 et 689.
4. ENGELHARDT. — *Arch. of exp. Path. Pharm.*, 1930, 150, 1.
5. AMMON. — *Erg. der Enzymol.*, 1943, 9, 35.
6. NACHMANSON. — *C. R. Soc. Biol.*, 1938, 127, 670.
7. STEDMAN E. et EL. — *Biochem. J.*, 1935, 29, 2107 et 1933, 27, 1055.
8. PLATTNER (F.) et HUNTER (H.). — *Arch. of Physiol.*, 1930, 225, 19.
9. CHANG (H.-C.) et GADDUM (J.-H.). — *J. of Physiol.*, 1933, 79, 255.
10. KAHANE (E.) et LÉVY (J.). — *C. R. Ac. Sc.*, 1936, 202, 1270.
11. MASSART et DUFAIT. — *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1939, 21, 1039.
12. HEIM et FAHR. — *Arch. exper. Path. Pharm.*, 1940, 195, 59.
13. RASBE (S.). — *Biochem. J.*, 1938, 298, 141.
14. GLICK. — *Biochem. J.*, 1937, 31, 521.
15. SOBOTKA' et ANTROPOL. — *Enzymologie*, 1937, 4, 189.
16. REICHERT et SCHMIDT. — *Arch.*, 1942, 199, 66.
17. CRISTOL (P.), PASSOUANT (P.), BÉNÉZECH (C.) et Mlle J. DUTARTE. — *C. R. Soc. Biol.*, 1945, 139, 312.
18. CRISTOL (P.), PASSOUANT (P.), BÉNÉZECH (C.) et Mlle J. DUTARTE. — *C. R. Soc. Biol.*, 1945, 139, 314.
19. RICHTER et CROFT. — *Biochem. J.*, 1942, 36, 746.
20. MENDEL et MUNDELL. — *Biochem. J.*, 1943, 37, 64.
21. MENDEL, MUNDELL et RUDNEY. — *Biochem. J.*, 1943, 37, 473.
22. MENDEL et RUDNEY. — *Biochem. J.*, 1943, 37, 59.
23. THOMSON et WITTAKER. — *Biochem. J.*, 1944, 38, 295.
24. MARNAY (A.), MINZ (B.) et NACHMANSON (D.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1937, 135, 43.
25. NACHMANSON (D.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1938, 128, 24.

26. LINDEMAN (V. F.). — *Americ. J. Phys.*, 1945, 143, 687.
 27. HICKS (S.) et Mc KAY (H.-E.). — *Australian J. experim. Biol. and Méd. sc.*, 1936, 14, 275 et 1938, 16, 39.
 28. PONCHER et WADE. — *Arch. neuro-psychiatr.*, 1939, 41, 1127.
 29. PASSOUANT (P.). — *Thèse Médecine Montpellier* 1943.
 30. FIESSINGER (N.), GLOMAUD (C.) et CARLOTTI. — *Bull. Acad. Méd.*, 1944, 128, 293.
 31. SCOZ et CATTANEO (C.). — *Enzymol.*, 1937, 4, 157.
 32. VINCENT (D.), SEGONZAC, Mlle de PRAT et BRYGOO. — *Soc. Méd. Toulouse*, avril 1944.
 33. MOGENS FABER. — *Acta méd. Scand.*, 1943, 114 et 115, 60, 72 et 475.
 34. CRISTOL (P.), PASSOUANT (P.), BÉNÉZECH (C.) et Mlle J. DUTARTE. — *Presse méd.*, 1946, 557.
 35. FUHNER. — *Biochem. J.*, 1916, 77, 408.
 36. MINZ (B.). — *Arch. f. exper. Path.*, 1932, 168, 292.
 37. MORAND et LABORIT. — *Presse médicale*, 1946, 534.
 38. FIESSINGER et BRODIN. — *Annales de Médecine*, 1924, 16, n° 1.
 39. VINCENT et BRYGOO (P.). — *Ann. Biol. clin.*, 1945, 33.
-

En ma qualité de Censeur de tour,

j'ai lu la thèse ayant pour titre :

*Recherches sur les Variations
de la Cholinesthérase sérique
chez les Tuberculeux pulmonaires.*

par ZISSMAN ZALO.

Je pense que la Faculté
peut en permettre l'impression.

Montpellier, le 15 Avril 1947

Le Professeur,
J. GIROUX

Vu :

Montpellier, le 22 Avril 1947

le Doyen,
E. CANALS

Vu et permis d'imprimer :

Montpellier, le 23 Avril 1947

le Recteur,

Pour le Recteur :

Le Vice-Président du Conseil de l'Université.

G. MORIL

La Faculté de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

